

A2

**DEMANDE  
DE CERTIFICAT D'ADDITION**

(21)

**N° 78 15612**

Se référant : au brevet d'invention n. 74.25928 du 25 juillet 1974.

(54)

**Naphtalimides substitués utilisables comme médicaments.**

(51)

Classification internationale (Int. Cl.<sup>2</sup>).

**C 07 D 221/14; A 61 K 31/44, 31/495, 31/535;  
C 07 D 401/02, 413/02.**

(22)

Date de dépôt .....

**25 mai 1978, à 15 h 47 mn.**

(33) (32) (31)

Priorité revendiquée : *Demande de brevet déposée en Espagne le 4 juin 1977, n. 459.497  
au nom de la demanderesse.*

(41)

Date de la mise à la disposition du  
public de la demande .....

**B.O.P.I. — «Listes» n. 52 du 29-12-1978.**

(71)

Déposant : **LABORATORIOS MADE, S.A.** Société de droit espagnol, résidant en Espagne.

(72)

Invention de : **Miguel Fernandez Brana, Antonio Martinez Sanz, Rafael Pérez Alvarez-  
Ossorio, Cristobal Martinez Roldan et Christina Roldan Fernandez de Gamboa.**

(73)

Titulaire : *Idem* (71)

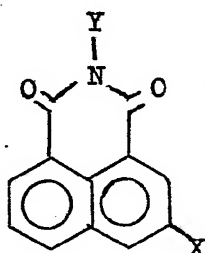
(74)

Mandataire : **Harlé et Léchopiez.**

Certificat(s) d'addition antérieur(s) :

La présente invention concerne la préparation industrielle de naphthalimides substitués et de leurs dérivés, tels que les sels d'acides acceptables du point de vue pharmacologique, les N-oxydes et les sels d'ammonium quaternaire, etc, qui présentent un grand intérêt biologique comme agents anti-cancéreux.

Ces composés sont de formule générale :



alkyle,

où X peut être un groupe/hydroxyle, alcoyle, halogène, amine, acide sulfonique, nitro, carbamate, acétylamino, acétoyle etc. et Y est une chaîne latérale de zéro à trois atomes de carbone liés à un autre atome d'azote qui peut former des groupes diméthylamino, diéthylamino, pyrrolidino, pipéridino, N-méthylpipérazino, morpholino, urée etc.

Le mode général de synthèse de ces composés est basé sur la réaction d'un dérivé activé de l'acide naphthalique substitué, avec l'amine primaire correspondante, dans un solvant approprié, à une température comprise entre le point de congélation et le point d'ébullition du solvant; dans la plupart des cas, la température ambiante est suffisante. Une fois la réaction terminée, on filtre le produit résultant et on le cristallise dans un solvant adéquat.

Quelques exemples sont donnés ci-dessous, qui ne sont pas limitatifs de la portée de la présente invention, dont l'intérêt repose sur l'utilisation, comme agent anti-cancéreux, des naphthalimides du type indiqué, qui agissent comme inhibiteurs de l'ADN et de l'ARN.

Les analyses élémentaires des composés indiqués sont à  $\pm 4\%$  près en accord avec les normes internationales.

Exemple 1 - ( $X = \text{NO}_2$ ;  $Y = \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{N}(\text{CH}_3)_2$ ).

Dans un matras d'Erlenmeyer de 100 ml, comportant un dispositif d'agitation électromagnétique, on introduit 2,43 g (0,01 mole) d'anhydride 3-nitro-1,8-naphthalique et 20 ml d'éthanol et on ajoute ensuite, en une seule fois, 1,02 g (0,01 mole) de 3-diméthylaminopropylamine. On agite le mélange pendant deux heures et


on filtre le solide obtenu qui se recristallise dans l'éthanol; on obtient 2,75 g de produit (rendement 84 %).

Le N-(3-diméthylaminopropyl)-3-nitro-1,8-naphtalimide est un solide jaune dont le point de fusion est 99°C.

5 Exemple 2 - (X=NO<sub>2</sub>; Y=CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).


On procède comme précédemment, en utilisant 1,30 g de 3-diéthylaminopropylamine; on obtient 3,1 g (89 %) de N-(3-diéthylaminopropyl)-3-nitro-1,8-naphtalimide dont le point de fusion est 105° (éthanol).

10

Exemple 3 - (X=NO<sub>2</sub>; Y= CH<sub>2</sub> -CH<sub>2</sub> - N  O )


On procède comme dans l'exemple 1, en utilisant 1,30 g (0,01 mole) de N-(2-aminoéthyl)-morpholine; on obtient 2,35 g (68%) de N-2-(N-morpholino)-éthyl-3-nitro-1,8 naphtalimide dont le point de fusion est 189-190°C (DMF/eau).

15

Exemple 4 - (X = NO<sub>2</sub>; Y =  N-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)

On procède comme dans l'exemple 1, en utilisant 1,28 g (0,01 mole) de 1-éthyl-3-aminopipéridine; on obtient 1,31 g (37 %) de N-3- (1-éthylpipéridino)-3-nitro-1,8-naphtalimide dont le point de fusion est 157-158°C (DMF/eau).

25

Exemple 5 - (X=NO<sub>2</sub>; Y - CH<sub>2</sub> -CH<sub>2</sub> - CH<sub>2</sub> - N  N-CH<sub>3</sub>).


On procède comme dans l'exemple 1, en utilisant 1,57 g (0,01 mole) de 1-(2-aminopropyl)-4-méthylpipérazine; on obtient 2,80g (74,8 %) de N-3-(4-méthyl-1-pipérazino)-propyl-3-nitro-1,8-naphtalimide dont le point de fusion est 154-155°C (éthanol/eau).

30

Exemple 6 - (X=NO<sub>2</sub>; Y = N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

Dans un matras de 100 ml, pourvu d'un dispositif d'agitation électromagnétique et d'un réfrigérant à reflux, on introduit 2,43 g (0,01 mole) d'anhydride 3-nitro-1,8-naphtalique, 0,48 g (0,01 mole) de N,N-diméthylhydrazine et 50 ml d'éthanol; on chauffe le mélange et on agite pendant 10 heures. Il apparaît alors un solide brun qui cristallise dans l'éthanol, et on obtient 2,0 g (70,2 %) de N-diméthylamino-3-nitro-1,8-naphtalimide dont le point de fusion est 233-234°C.

40

Exemple 7 - (X=NO<sub>2</sub>; Y = N  )

On procède comme dans l'exemple précédent, en utilisant 0,2 g (0,0023 mole) de N-aminopyrrolidine, et l'on obtient 0,25 g (40 %) de N-(1-pyrrolidino)-3-nitro-1,8-naphtalimide dont le point de fusion est 227-228°C (DMF/eau).

5 Exemple 8 - (X=NO<sub>2</sub> Y = CONH<sub>2</sub>. )


On procède comme dans l'exemple 6, en utilisant 0,75 g de semi-carbazide, et on obtient 2,7 g (90 %) de N-urée-3-nitro-1,8-naphtalimide dont le point de fusion est supérieur à 300°C (DMF).

10 Exemple 9 - (X=NH<sub>2</sub>; Y = CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- N (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

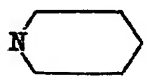
Dans un matras d'Erlenmeyer de 100 ml, pourvu d'un dispositif d'agitation électromagnétique, on introduit 1,06 g (0,005 mole) d'anhydride 3-amino-1,8-naphtalique, 0,44 g (0,005 mole) de 2-diméthylaminoéthylamine et 50 ml d'éthanol. On agite le mélange pendant huit heures. On filtre le solide obtenu que l'on recristal-  
15 lise dans un mélange de chloroforme et d'hexane-N; on obtient 1,38 g de N-(2-diméthylaminoéthyl)-3-amino-1,8-naphtalimide (82,3 %) d'aiguilles jaunes dont le point de fusion est 175-177°C.

Exemple 10 - (X=NH<sub>2</sub>; Y=CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- N (CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).


20 On procède comme dans l'exemple précédent, en utilisant 0,58 g (0,005 mole) de 2-diéthylaminoéthylamine, et on obtient 1,22 g (83,5 %) de N-(2-diéthylaminoéthyl)-3-amino-1,8-naphtalimide dont le point de fusion est 120-122°C (éthanol/eau).

25 Exemple 11 - (X=NH<sub>2</sub>; Y = CH<sub>2</sub> - CH<sub>2</sub> - N  ).

On procède comme dans l'exemple 9, en utilisant 0,57 g (0,005 mole) de N-(2-aminoéthyl)-pyrrolidine, et on obtient 1,14 g (78,6 %) de N-[2-(pyrrolidino)-éthyl]-3-amino-1,8-naphtalimide  
30 dont le point de fusion est 197-199°C (éthanol).

Exemple 12 - (X= NH<sub>2</sub> ; Y = CH<sub>2</sub> - CH<sub>2</sub> - N  ).

On procède comme dans l'exemple 9, en utilisant 0,64 g (0,005 mole) de N-(2-aminoéthyl)-pipéridine, et on obtient 1,20 g (74,5 %) de N-[2-(1-pipéridino)-éthyl]-3-amino-1,8-naphtalimide  
35 dont le point de fusion est 185-186°C (DMF/eau).

Exemple 13 - (X=NH<sub>2</sub>; Y=CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub> - N  ).

40 On procède comme dans l'exemple 9, en utilisant 0,85 g

(0,0065 mole) de N-(2-aminoéthyl)-morpholine, et on obtient 1,6 g (76,2 %) de N-[2-(1-morpholino)-éthyl]-3-amino-1,8-naphtalimide dont le point de fusion est 236-238°C (éthanol).

Exemple 14 - (X=NH<sub>2</sub>; Y=CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

5 On procède comme dans l'exemple 9, en utilisant 0,51 g (0,005 mole) de 3-diméthylaminopropylamine, et on obtient 1,3 g (91 %) de N-(3-diméthylaminopropyl)-3-amino-1,8-naphtalimide dont le point de fusion est 81-83°C (éthanol-eau).

Exemple 15 - (X=NH<sub>2</sub>; Y=CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

10 On procède comme dans l'exemple 9, en utilisant 0,65 g (0,005 mole) de 3-diéthylaminopropylamine, et on obtient 1,3 g (80,3 %) de N-(3-diéthylaminopropyl)-3-amino-1,8-naphtalimide dont le point de fusion est 139-140°C (chloroforme/n-hexane).

15 Exemple 16 - (X=NH<sub>2</sub>; Y = CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

On procède comme dans l'exemple 9, en utilisant 0,79 g (0,005 mole) de N-(3-aminopropyl)-N-méthylpipérazine, et on obtient 1,3 g (74 %) de N-[3-(4-méthyl-1-pipérazino)-propyl]-3-amino-1,8-naphtalimide dont le point de fusion est 153-154°C (chloroforme/n-pentane).


Exemple 17 - X=NH<sub>2</sub> ; Y=N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>

25 On procède comme dans l'exemple 6, en utilisant 1,06 g (0,05 mole) d'anhydride 3-amino-1,8-naphtalique et 0,48 g (0,01 mole) de N,N-diméthylhydrazine, et on obtient 0,64 g (50,1 %) de N-diméthylamino-3-amino-1,8-naphtalimide de PF = 220-222°C (DMF/30 eau).


Exemple 18 - (X=Cl ; Y=CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

35 Dans un matras de 100 ml pourvu d'un dispositif d'agitation électromagnétique et d'un réfrigérant à reflux, on introduit 0,67 g (0,003 mole) d'anhydride 3-chloro-1,8-naphtalique, 0,26 g (0,03 mole) de 2-diméthylaminoéthylamine et 30 ml d'éthanol. On agite le mélange pendant trois heures à 80°C (bain-marie). On élimine le solvant sous vide; le résidu est cristallisé dans un mélange acétone-eau et l'on obtient 0,15 g (20 %) de N-(2-diméthylaminoéthyl)-3-chloro-1,8-naphtalimide de PF = 161-163°C.


40

Exemple 19 - ( $X=Cl$  ;  $Y=CH_2-CH_2-N$   ).

On procède comme dans l'exemple 9, en utilisant 1,16 g (0,005 mole) d'anhydride 3-chloro-1,8-naphtalique et 0,57 g (0,005 mole) de 2-(N-pyrrolidino)-éthylamine; on obtient 0,4 g (20 %) de N-[2-(N-pyrrolidino)-éthyl]-3-chloro-1,8-naphtalimide de PF = 173-174°C (acétone/eau).

10 Exemple 20 - ( $X=Cl$  ;  $Y = CH_2-CH_2-N$   ).

On procède comme dans l'exemple 9, en utilisant 1,16 g (0,005 mole) d'anhydride 3-chloro-1,8-naphtalique et 0,64 g (0,005 mole) de 2-(N-pipéridino)-éthylamine; on obtient 0,35g (20%) de N-[2-(1-pipéridino)-éthyl]-3-chloro-1,8-naphtalimide de PF=137°-138°C (acétone/eau).

EXEMPLE 21 ( $X=Cl$  ;  $Y = CH_2-CH_2-N$   )


On procède comme dans l'exemple 9, en utilisant 1,16 g (0,005 mole) d'anhydride 3-chloro-1,8-naphtalique et 0,64 g (0,005 mole) de 2-(N-morpholino)-éthylamine, et on obtient 1,07 g (67%) de N-[2-(1-morpholino)-éthyl]-3-chloro-1,8-naphtalimide de PF = 150-152°C (acétone/eau).

EXEMPLE 22 ( $X = Cl$ ;  $R= CH_2-CH_2-CH_2-N(CH_3)_2$ )

On procède comme dans l'exemple 9, en utilisant 1,16 g (0,005 mole) d'anhydride 3-chloro-1,8-naphtalique et 0,51 g (0,005 mole) de 3-diméthylaminopropylamine, et on obtient 0,3 g (25%) de N-(3-diméthylaminopropyl)-3-chloro-1,8-naphtalimide de PF = 75-76°C (acétone/eau).


EXEMPLE 23 ( $X = OH$ ;  $Y = CH_2CH_2-N(CH_3)_2$ )

On procède comme dans l'exemple 9, en utilisant 1,07 g (0,005 mole) d'anhydride 3-hydroxy-1,8-naphtalique et 0,44 g (0,005 mole) de 2-diméthylaminoéthylamine; on obtient 0,88 g (62%) de N-(2-diméthylaminoéthyl)-3-hydroxy-1,8-naphtalimide de PF = 213-215°C (DMF/eau).

35 EXEMPLE 24 ( $X=OH$ ;  $Y = CH_2-CH_2-N$   )

On procède comme dans l'exemple 9, en utilisant 1,07 g (0,005 mole) d'anhydride 3-hydroxy-1,8-naphtalique et 0,57 g


(0,005 mole) de N-(2-aminoéthyl)-pyrrolidine; on obtient 1,3 g (81%) de N-[2-(1-pyrrolidino)-éthyl]-3-hydroxy-1,8-naphtalimide de PF = 212-213°C (eau/DMF).

EXEMPLE 25 (X = OH ; Y = CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N )

5 On procède comme dans l'exemple 9, en utilisant 1,48 g (0,007 mole) d'anhydride 3-hydroxy-1,8-naphtalique et 0,91 g (0,007 mole) de 2-(N-morpholino)-éthylamine; on obtient 0,63 g (27,3%) de N-[2-(1-morpholino)-éthyl]-3-hydroxy-1,8-naphtalimide de PF = 200-202°C (DMF/eau).

10 EXEMPLE 26 (X = OCH<sub>3</sub>; Y = CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)


On procède comme dans l'exemple 9, en utilisant 0,62g (0,003 mole) d'anhydride 3-méthoxy-1,8-naphtalique et 0,26g (0,003 mole) de 2-diméthylaminoéthylamine; on obtient 0,6 g (68,2%) de N-(2-diméthylaminoéthyl)-3-méthoxy-1,8-naphtalimide de PF=112-114°C (éthanol/eau).

15 EXEMPLE 27 (X=OCH<sub>3</sub> ; Y = CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N )

20 On procède comme dans l'exemple 9, en utilisant 0,51 g (0,0023 mole) d'anhydride 3-méthoxy-1,8-naphtalique et 0,26 g (0,0023 mole) de N-(2-aminoéthyl)-pyrrolidine; on obtient 0,2 g (28,6%) de N-[2-(1-pyrrolidino)-éthyl]-3-méthoxy-1,8-naphtalimide de PF = 119-120°C (éthanol/eau).

EXEMPLE 28 (X=NHCOOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub> ; Y=CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)

25 On procède comme dans l'exemple 9, en utilisant 0,7 g (0,0025 mole) d'anhydride 3-éthoxycarbonylamino-1,8-naphtalique et 0,22 g (0,0025 mole) de 2-diméthylaminoéthylamine; on obtient 0,51 g (57,3%) de N-(diméthylaminoéthyl)-3-éthoxycarbonylamino-1,8-naphtalimide de PF= 197-198°C (acétone/eau).

EXEMPLE 29 ( X=NHCOOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>; Y=CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N )

30 On procède comme dans l'exemple 9, en utilisant 0,7 g (0,0025 mole) d'anhydride 3-éthoxycarbonylamino-1,8-naphtalique et 0,28g (0,0025 mole) de N-(2-aminoéthyl)-pyrrolidine; on obtient 0,7 g (77,8%) de N-[2-(1-pyrrolidino)-éthyl]-3-éthoxycarbonylamino-1,8-naphtalimide de PF=188-189°C (éthanol).

EXEMPLE 30 ( $X = \text{NHCOCH}_3$ ;  $Y = \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{N}(\text{CH}_3)_2$ )

On procède comme dans l'exemple 9, en utilisant 2,55g (0,01 mole) d'anhydride 3-acétylamino-1,8-naphtalique et 0,88g (0,01 mole) de 2-diméthylaminoéthylamine; on obtient 2,7g (83%) de N-(2-diméthylaminoéthyl)-3-acétylamino-1,8-naphtalimide de PF= 221-223°C (éthanol/eau).

EXEMPLE 31- ( $X = \text{NHCOCH}_3$ ;  $Y = \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{N} \begin{array}{|c|} \hline \square \\ \hline \end{array}$ )

On procède comme dans l'exemple 9 en utilisant 0,85g (0,0033 mole) d'anhydride 3-acétylamino-1,8-naphtalique et 0,40 g (0,0033 mole) de N-(2-aminoéthyl)-pyrrolidine, et on obtient 1,1g (95%) de N-[2-(1-pyrrolidino)-éthyl]-3-acétylamino-1,8-naphtalimide de PF=221-222°C (éthanol/eau).

EXEMPLE 32 ( $X = \text{SO}_3\text{H}$ ;  $Y = \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{N} \begin{array}{|c|} \hline \square \\ \hline \end{array}$ )

On procède comme dans l'exemple 9, en utilisant 1,0 g (0,003 mole) d'anhydride 3-sulfonaphtalique et 0,26 g (0,003 mole) de 2-diméthylaminoéthylamine; on obtient 0,1 g (10%) de N-[2-(1-pyrrolidino)éthyl]-3-sulfo-1,8-naphtalimide de PF > 300°C (eau).

EXEMPLE 33 ( $X = \text{C}(\text{CH}_3)_3$ ;  $Y = \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{N}(\text{CH}_3)_2$ )

On procède comme dans l'exemple 9, en utilisant 0,15 g (0,0006 mole) d'anhydride 3-tertbutyl-1,8-naphtalique et 0,05g (0,0006 mole) de 2-diméthylaminoéthylamine; on obtient 0,16 g (84%) de N-(2-diméthylaminoéthyl)-3-tertbutyl-1,8-naphtalimide de PF=123-124°C (éthanol/eau).

Comme il a déjà été dit, l'activité biologique la plus importante de cette série de produits est son action anti-cancéreuse; pour la déterminer, on a effectué des tests qui constituent un "screening" de l'activité cytotoxique de ces composés sur la lignée cellulaire dénommée "Hela", cultivée en couche unique sur des bouteilles<sup>de</sup> verre.

Pour réaliser ces tests, on part d'une culture présentant environ 125.000 cellules par millilitre. Elles sont dispersées par la tripsine et maintenues en suspension par agitation puis réparties dans des tubes auxquels on ajoute ensuite, une fois les cellules fixées à la paroi, le composé à tester sous différentes concentrations. En dehors des tubes témoins en blanc, on utilise
















d'autres tubes témoins auxquels on ajoute de la 6-mercaptopurine dont on connaît la dose inhibitrice  $50(DI_{50})$ , c'est-à-dire la dose qui inhibe la croissance cellulaire de 50%.





Après 72 heures, on procède à la lecture des résultats.

- 5 On effectue d'abord une lecture optique, sous microscope. Cela donne une idée des proportions dans lesquelles les composés ont affecté la culture cellulaire. Puis on détermine les protéines (méthode de Lowry modifiée par Dyama et Eagle: Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 305, 1956) dans chaque tube de culture et on compare les
- 10 résultats à ceux obtenus dans les tubes témoins auxquels il n'a pas été ajouté de composés. En s'appuyant sur ces éléments, on réalise un graphique sur lequel apparaissent les concentrations du composé exprimées en microgrammes, par rapport à l'inhibition de croissance cellulaire exprimée en pourcentage; on obtient ainsi la
- 15  $DI_{50}$ .

Le tableau suivant exprime les résultats obtenus dans la mesure des  $DI_{50}$ . X et Y ont la signification qui a été indiquée précédemment.

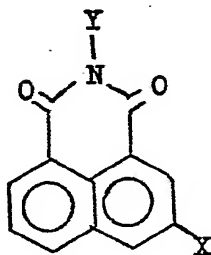
EXEMPLE	X	Y	$DI_{50}$
20 1	$NO_2$	$CH_2-CH_2-CH_2-N(CH_3)_2$	1
2	$NO_2$	$CH_2-CH_2-CH_2-N(CH_2-CH_3)_2$	5
25 3	$NO_2$	$CH_2-CH_2-N$ 	20
4	$NO_2$	 -N- $CH_2-CH_3$	6
30 5	$NO_2$	$CH_2-CH_2-CH_2-N$  -N- $CH_3$	2
6	$NO_2$	$N(CH_3)_2$	> 100
35 7	$NO_2$		> 100

EXAMPLE	X	Y	DI <sub>50</sub>
8	NO <sub>2</sub>	CONH <sub>2</sub>	> 100
9	NH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	2, 5
5 10	NH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -N(CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	3
11	NH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -N 	1, 5
10 12	NH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -N 	8
13	NH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -N 	10
15 14	NH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> -CH-CH <sub>2</sub> -N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	5
15	NH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -N(CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	25
16	NH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -N  -CH <sub>3</sub>	10
20 17	NH <sub>2</sub>	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	100
18	Cl	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	4
19	Cl	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -N 	1, 5
25 20	Cl	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -N 	3, 5
21	Cl	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -N 	100
30 22	Cl	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	2
23	OH	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	3
24	OH	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -N 	3, 5
35 25	OH	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -N 	100

EXAMPLE		X	Y	DI <sub>50</sub>
5	26	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	1, 5
	27	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -N 	0, 75
	28	NHCO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	10
10	29	NHCO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -N 	10
	30	NHCOCH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	4
15	31	NHCOCH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -N 	5
	32	SO <sub>3</sub> H	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -N 	> 100
	33	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	14

-REVENDICATIONS-

1. Naphtalimides de synthèse répondant à la formule générale :



5

caractérisés en ce que X est un groupe/alkyle, hydroxyle, alcoxyle, halogène, amine, acide sulfonique, nitro, carbamate, acétylamino, acétoxyle, et Y est une chaîne latérale de zéro à trois atomes de carbone liés à un autre atome d'azote qui peut former des groupes diméthylamino, diéthylamino, pyrrolidino, pipéridino, N-méthylpipérazino, morpholino, urée, ainsi que leurs dérivés, tels les sels d'acides acceptables du point de vue pharmacologique, les N-oxydes et les sels d'ammonium quaternaire .

10

15

2. Naphtalimide selon la revendication 1, caractérisé en ce que X est  $\text{NO}_2$ ,  $\text{NH}_2$  ou  $\text{NHCOCH}_3$ .

20

3. Naphtalimide selon la revendication 1, caractérisé en ce que X est Cl.

4. Naphtalimide selon la revendication 1, caractérisé en ce que X est OH,  $\text{OCH}_3$  ou  $\text{NHCO}_2\text{C}_2\text{H}_5$ .


5. Naphtalimide selon la revendication 1, caractérisé en ce que X est  $\text{SO}_3\text{H}$ .

25

6. Naphtalimide selon la revendication 1, caractérisé en ce que X est  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ .

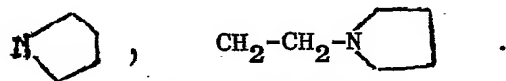
7. Naphtalimide selon l'une des revendications 1 à 6, caractérisé en ce que Y est  $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}(\text{CH}_3)_2$ ,  $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}(\text{CH}_2\text{-CH}_3)_2$ ,  $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}(\text{CH}_3)_2$ ,  $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}(\text{CH}_2\text{-CH}_3)_2$ ,  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ .

30

8. Naphtalimide selon l'une des revendications 1 à 6, caractérisé en ce que Y est  $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$  ,

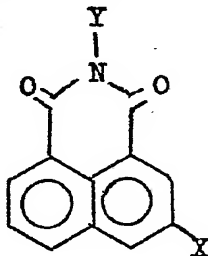


35



9. Naphtalimide selon l'une des revendications 1 à 6, caractérisé en ce que Y est  $\text{CONH}_2$ .

10. Procédé de préparation industrielle de naphthalimides selon l'une quelconque des revendications 1 à 9 et de leurs dérivés, tels les sels d'acides acceptables du point de vue pharmacologique, les N-oxydes et les sels d'ammonium quaternaire, de  
 5 formule générale:



10 où X est un groupe/alkyle, hydroxyle, alcoxyle, halogène, amine, acide sulfonique, nitro, carbamate, acétylamino, acétoxyle et Y est une chaîne latérale de zéro à trois atomes de carbone liés à un autre  
 15 atome d'azote qui peut former des groupes diméthylamino, diéthylamino, pyrrolidino, pipéridino, N-méthylpipérazino, morpholino, urée, caractérisé en ce qu'on fait réagir un dérivé activé de l'acide naphthalique substitué, avec l'amine primaire correspondante, dans un  
 20 solvant approprié, à une température comprise entre le point de congélation et le point d'ébullition du solvant, notamment à la température ambiante, après quoi on filtre le produit résultant et on le cristallise dans un solvant adéquat.

11. Procédé selon la revendication 10, caractérisé en ce que le dérivé activé de l'acide utilisé est l'anhydride 3-nitro-1,8-naphthalique, l'anhydride 3-amino-1,8-naphthalique, ou  
 25 l'anhydride 3-acétylamino-1,8-naphthalique.  
 12. Procédé selon la revendication 10, caractérisé en ce que le dérivé activé de l'acide est l'anhydride 3-chloro-1,8-naphthalique.

13. Procédé selon la revendication 10, caractérisé en ce  
 30 que le dérivé activé de l'acide est l'anhydride 3-hydroxy-1,8-naphthalique, l'anhydride 3-méthoxy-1,8-naphthalique, ou l'anhydride 3-éthoxy-carbonylamino-1,8-naphthalique.

14. Procédé selon la revendication 10, caractérisé en ce  
 35 que le dérivé activé de l'acide est l'anhydride 3-sulfo-1,8-naphthalique.

15. Procédé selon la revendication 10, caractérisé en ce que le dérivé<sup>actif</sup> de l'acide est l'anhydride 3-tertbutyl-1,8-naphthalique.

16. Procédé selon la revendication 10, caractérisé en ce qu'on utilise comme amine la 3-diméthylaminopropylamine, la 3-diéthylamino-propylamine, la 2-diméthylaminoéthylamine, la 2-diéthylaminoéthylamine, ou la N,N-diméthylhydrazine.

5 17. Procédé selon la revendication 10, caractérisé en ce que l'on utilise comme amine la N-(2-aminoéthyl)-morpholine, la 1-éthyl-3-aminopipéridine, la N-(2-aminoéthyl)-pipéridine, la 1-(3-aminopropyl)-4-méthylpipérazine, la N-aminopyrrolidine ou la N-(2-aminoéthyl)pyrrolidine.

10 18. Procédé selon la revendication 10, caractérisé en ce qu'on utilise comme amine le semi-carbazide.

19. Composé pharmaceutique à activité anticancérigène, caractérisé par le fait qu'il contient comme élément actif au moins un des produits selon les revendications 1 à 9.